

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengaturan Suhu Tubuh Normal

Suhu tubuh dipertahankan tetap konstan (*homeotherm*) sebesar 37⁰C peroral dalam berbagai kondisi lingkungan oleh sistem pengaturan suhu.²¹ Studi terbaru menunjukkan bahwa suhu tubuh bervariasi di antara individu dan bervariasi sepanjang hari. Suhu tubuh berkisar dari 35,5⁰C pada pagi hari hingga 37,7⁰C pada malam hari, dengan rerata keseluruhan 36,7⁰C.²² Sistem pengaturan suhu tersebut diatur oleh hipotalamus di otak. Hipotalamus mengatur tekanan otot, tekanan pembuluh darah dan pengaturan kelenjar keringat. Hipotalamus memiliki kemampuan merespon panas dan dingin yang berfungsi menerima informasi suhu tubuh dan mengirimkan pesan ke kulit, otot dan organ lainnya untuk mengatur suhu tubuh agar tetap normal.²³ Suhu tubuh yang melebihi 41⁰C mengakibatkan kerusakan sel dan jaringan pada tubuh dan pada suhu tubuh 43⁰C, terjadi kerusakan fatal organ-organ tubuh.²⁴

Pertukaran panas antara tubuh dan lingkungan berlangsung sesuai dengan hukum-hukum fisika yang mengatur pemindahan panas antara benda-benda mati. Hukum kedua termodinamika menyatakan bahwa panas mengalir dari tubuh yang panas ke lingkungan yang dingin.²⁵ Suhu suatu benda dapat dianggap sebagai ukuran konsentrasi panas di dalam benda tersebut.

Tubuh yang terkena pajanan panas akan melakukan respon untuk

mempertahankan suhu tubuh tetap dalam keadaan normal. Bagian anterior hipotalamus mengurangi produksi panas dengan menurunkan aktivitas otot rangka dan meningkatkan pengeluaran panas dengan memicu vasodilatasi kulit. Ketika vasodilatasi maksimal kulit pun tidak mampu membuang panas yang berlebihan dari tubuh maka terjadi proses berkeringat untuk meningkatkan pengeluaran panas melalui evaporasi.²²

2.2 Heat Stress

2.2.1 Pengertian Heat Stress

Heat stress terjadi ketika akumulasi panas di dalam tubuh melebihi kemampuan tubuh untuk mengeluarkan panas. *Heat stress* merupakan kombinasi antara pajanan panas yang ditimbulkan oleh lingkungan dan panas yang dihasilkan dari aktifitas fisik manusia atau disebut juga dengan panas metabolik. Pajanan panas dipengaruhi oleh suhu udara kering, kelembaban, suhu basal, suhu global dan pergerakan udara.²

2.2.2 Dampak Heat Stress bagi Tubuh

Pajanan berkepanjangan suhu ekstrim dapat menguras mekanisme termoregulasi dan dapat menyebabkan gangguan bahkan kematian. Gangguan yang terjadi akibat *heat stress* dibagi atas 4 yaitu miliaria rubra, kejang panas, kelelahan panas, *heatstroke*.²²

Miliaria rubra merupakan bintik papulo vesikal kemerahan pada kulit yang terasa nyeri bila kepanasan. Hal ini terjadi sebagai akibat sumbatan kelenjar keringat dan terjadi retensi keringat disertai reaksi peradangan. Kelainan ini dapat mengganggu tidur sehingga efisiensi fisiologik menurun dan meningkatkan kelelahan kumulatif. Keadaan ini merupakan faktor predisposisi untuk terjadinya faktor yang lebih serius. Adanya kelainan kulit mengakibatkan proses berkeringat dan evaporasi terhambat, sehingga proses pendinginan tubuh terganggu²⁶

Kejang panas adalah kejang otot hebat akibat keringat berlebihan, yang terjadi selama melakukan aktivitas pada cuaca yang sangat panas. Kejang panas seringkali secara tiba-tiba mulai timbul di tangan, betis atau kaki, terasa sangat nyeri. Otot menjadi keras, tegang dan sulit dikendurkan.

Kelelahan panas adalah suatu keadaan yang terjadi akibat terpapar panas selama berjam-jam, dimana terjadi kehilangan banyak cairan. Berkeringat berlebihan mengurangi curah jantung dengan mengurangi volume plasma, dan vasodilatasi kulit yang mencolok menyebabkan turunnya resistensi perifer total. Manifestasi dari kelelahan panas adalah pingsan.²²

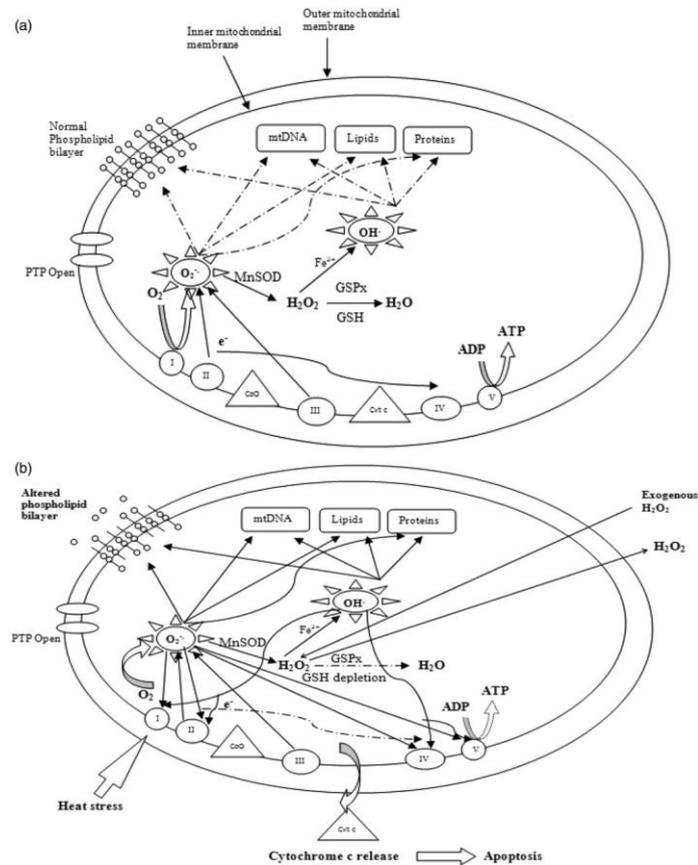
Heatstroke adalah keadaan darurat medik yang terjadi karena kegagalan total sistem termoregulasi hipotalamus. Gambaran paling mencolok dari *heatstroke* adalah tidak adanya tindakan-tindakan

pengeluaran panas kompensatorik, misalnya berkeringat, sementara suhu tubuh terus meningkat. Suhu tubuh meningkat lebih tinggi setelah hipotalamus rusak oleh panas.²²

2.2.3 Stres Oksidatif pada *Heat Stress*

Heat stress mengakibatkan peningkatan anion superoksida. Anion superoksida merupakan keluaran pertama dari oksigen yang kehilangan elektron. Reaksi ini terjadi pada sistem transport elektron. Anion superoksida merupakan prekursor radikal bebas yang paling banyak. Anion tersebut sangat reaktif dan tidak mudah berdifusi melewati membran sel. Reaksi anion superoksida yang dikatalisis oleh SOD menghasilkan hidrogen peroksida. Molekul ini dapat memodifikasi berbagai protein seperti antioksidan dan enzim metabolik. Hidrogen akan mengalami berbagai reaksi di tubuh yang dikatalisis oleh katalase dan glutathion peroksidase sehingga menghasilkan H₂O.²⁷

Radikal bebas yang berlebih mengakibatkan denaturasi protein pada mitokondria. Protein mitokondria yang rusak adalah kompleks piruvat dekarboksilase, ATP sintase, dan *tricarboxylic acid* (TCA). Selama terjadi *heat stress* terjadi oksidasi protein mitokondria. Radikal bebas juga dapat memicu terjadinya mutasi mtDNA yang mengakibatkan terjadinya peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan peroksidasi lipid pada mitokondria.²⁸



Gambar 2. Mitokondria pada keadaan normal dan *heat stress*.²⁷ (a) diagram pembentukan ROS pada keadaan normal. (b) diagram ilustrasi pembentukan ROS pada keadaan terpapar *heat stress*

2.3 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah molekul dengan atom yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya atau kehilangan elektron. Molekul yang kehilangan pasangan tersebut menjadi tidak stabil dan berupaya mencari pasangannya dengan cara merebut elektron dari molekul lain. Radikal bebas adalah betuk radikal yang sangat reaktif dan mempunyai waktu paruh sangat pendek. Jika radikal bebas tidak diinaktivasi, reaktivitasnya dapat merusak seluruh tipe makromolekul seluler, seperti karbohidrat, protein, lipid, dan asam nukleat.²⁹

2.3.1 Sumber Radikal Bebas

Radikal bebas ada yang berasal dari dalam tubuh (internal) dan ada yang didapat dari luar tubuh (eksternal). Radikal bebas internal berasal dari proses biologis normal namun bisa terdapat dalam jumlah berlebihan. Senyawa radikal yang berasal dari lingkungan misalnya radiasi, asap rokok, senyawa pencemar lingkungan, makanan olahan, olahraga yang berlebihan, dan obat-obatan.²⁹

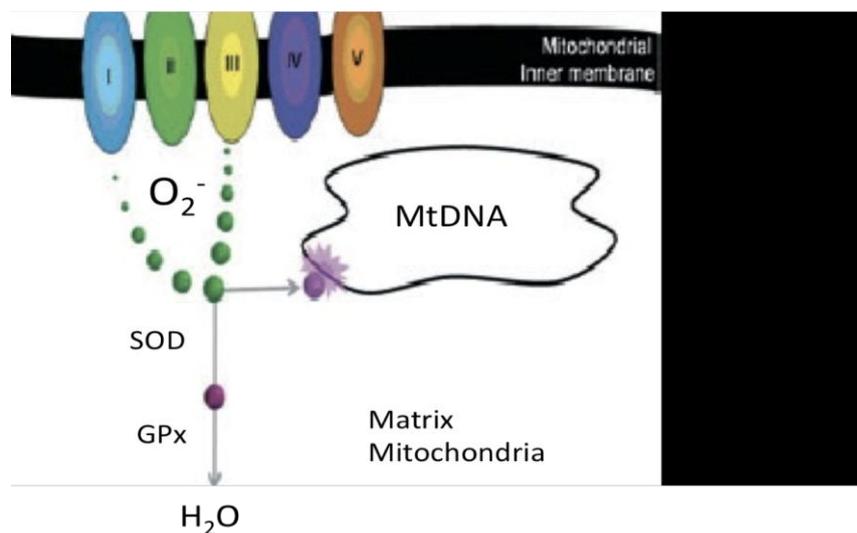
Tabel 2. Sumber internal dan eksternal radikal bebas²⁹

Sumber Internal	Sumber Eksternal
Mitokondria	Rokok
Fagosit	Polutan ringan
<i>Xantine oxidase</i>	Radiasi
Reaksi yang melibatkan besi dan logam transisi lainnya	Obat-obatan tertentu
<i>Arachidonat pathway</i>	Ozon
Peroksisom	
Olahraga	
Peradangan	
Iskemia/ reperfusi	

Radiasi sinar rontgen maupun sinar ultraviolet merupakan sumber pembentukan radikal bebas yang cukup penting, mengingat kedua sinar tersebut dapat melisiskan air menjadi radikal OH. Selain itu ion logam seperti Fe^{2+} , Co^{2+} dan Cu^+ juga dapat bereaksi dengan oksigen atau hidrogen peroksida (H_2O_2), menghasilkan radikal OH.³⁰ Sumber radikal bebas berasal dari dari makrofag yang teraktifkasi. Aktivasi makrofag ini menyebabkan peningkatan penggunaan glukosa melalui lintasan pentose

fosfat yang dipakai untuk mereduksi NADP menjadi NADPH, dan peningkatan penggunaan oksigen yang dipakai untuk mengoksidasi NADPH guna menghasilkan superoksida dan halogen radikal sebagai agen yang sitotoksik untuk membunuh mikroorganisme yang telah difagosit.^{30,31}

Pembentukan ROS di dalam mitokondria selain oleh kebocoran elektron kronis dari rantai pernafasan normal. Superoksida dikonversi menjadi hidrogen peroksida yang dapat menyebar di dalam mitokondria dan kemudian dikonversi menjadi radikal OH yang bersifat mutagenik. Oleh karena itu produksi ROS dalam mitokondria menjadi hal penting dalam berbagai pathogenesis penyakit.^{30,32}



Gambar 1. Pembentukan ROS di mitokondria³²

2.3.2 Mekanisme Kerja Radikal Bebas

Kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas biasanya diawali dengan kerusakan membran. Proses tersebut diawali dengan terbentuknya

ikatan kovalen antara membran dengan radikal bebas sehingga terjadi perubahan fungsi reseptor dan struktur dan diikuti terjadinya oksidasi pada membran oleh radikal bebas sehingga proses transport lintas membran terganggu. Reaksi selanjutnya adalah peroksidasi lipid membran dan sitosol yang mengakibatkan terjadinya serangkaian reduksi asam lemak sehingga terjadi kerusakan membran dan organel sel.^{29,33}

Radikal bebas yang melebihi perlindungan antioksidan dalam tubuh dapat menyebabkan keadaan stres oksidatif. Hal ini dapat menimbulkan kondisi dan penyakit patologis seperti kanker, gangguan neurologis atherosklerosis, hipertensi, iskemik/ perfusi, diabetes, sindrom distress pernapasan akut, fibrosis paru idiopatik, penyakit kronik sumbatan paru, dan asma.³⁴

Efek dari stres oksidatif pada tubuh dapat mengenai DNA, lipid, protein, dan sinyal transduksi. Radikal bebas dapat memodifikasi DNA dengan melibatkan degradasi basa, pemutusan rantai DNA mutasi, delesi atau translokasi dan *cross linking* dengan protein. Modifikasi DNA mempunyai hubungan dengan terjadinya karsinogenesis, penuaan, penyakit neurodegeneratif, penyakit kardiovaskular, dan penyakit autoimun.³⁵ Radikal bebas menginduksi terjadinya peroksidasi lipid dan mengganggu susunan membran lipid bilayer sehingga menginaktivasi reseptor ikatan membran, enzim, dan meningkatkan permeabilitas jaringan. Radikal bebas juga dapat menyebabkan pemutusan rantai protein dan respon inflamasi yang mengganggu sinyal transduksi.^{34,36}

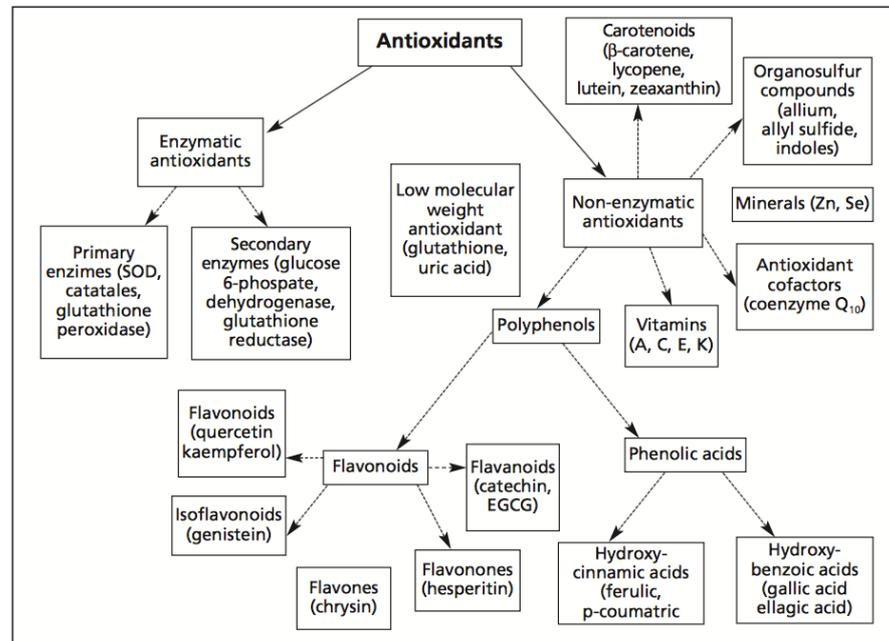
2.4 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang dibutuhkan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas. Antioksidan dapat memberikan atau menerima elektron radikal bebas dan dapat memutus reaksi berantai radikal bebas. Mekanisme antioksidan secara umum adalah penghambatan oksidasi lemak, terutama asam lemak tak jenuh.³⁶

Antioksidan digolongkan menjadi antioksidan primer dan sekunder berdasarkan mekanisme kerjanya. Antioksidan primer berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas yang baru dengan mengubah radikal bebas yang ada menjadi molekul yang berkurang efek negatifnya sebelum sempat bereaksi. Contoh dari antioksidan primer ialah enzim superoksida dismutase (SOD), glutathion peroksidase (GPx), dan katalase. Antioksidan sekunder berfungsi menangkap radikal bebas serta mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar, contohnya adalah asam askorbat (vitamin C) dan α -tokoferol.³⁷

Mekanisme proteksi antioksidan melawan radikal bebas dibentuk oleh elemen enzimatik dan nonenzimatik dari antioksidan. Enzim merepresentasikan molekul protein. Reaksi kimia dalam tubuh dikatalis oleh enzim tanpa mengalami perubahan selama reaksi. Antioksidan yang berupa enzim adalah katalase, SOD, dan GPx. Antioksidan yang bukan merupakan enzim perlu didapatkan dari luar tubuh karena disintesis oleh tumbuhan.

Antioksidan yang bukan merupakan enzim adalah vitamin A, C, E, dan lainnya.³⁸



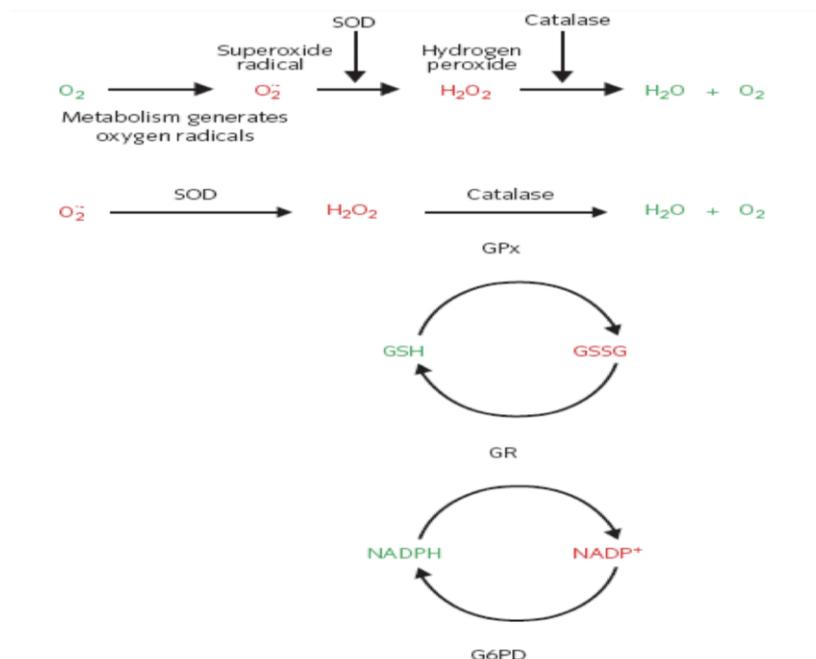
Gambar 3. Klasifikasi antioksidan³⁸

2.5 Superoksida Dismutase

2.5.1 Pengertian Superoksida Dismutase

Superoksida Dismutase (SOD) merupakan metaloenzim yang mengandung atom tembaga, seng, atau besi yang dibentuk dalam sitosol dan mengandung mangan yang dibentuk di dalam matriks mitokondria. SOD adalah antioksidan intraselular utama dalam sel aerobik. SOD berada di otak, hati, sel darah merah, ginjal, tiroid, testis, otot jantung, mukosa lambung, kelenjar pituitari, pankreas, dan paru-paru. Cara kerja SOD adalah dengan mengkatalisis pemecahan anion superoksida menjadi oksigen dan hidrogen

peroksida.³⁴ Aktivitas SOD dapat dijadikan acuan pengukuran stres oksidatif dalam tubuh. Kadar SOD juga dipengaruhi oleh faktor usia sehingga kadar SOD menurun seiring pertambahan usia, dan kadar SOD juga dipengaruhi faktor genetik.³⁹



Gambar 4. Reaksi pembentukan superoksida dan aktivitas enzim SOD⁴⁰

Biosintesis SOD pada makhluk hidup teregulasi dengan baik. Sintesis SOD pada organisme prokariotik dan eukariotik dipengaruhi oleh paparan yang menyebabkan kenaikan pO_2 , peningkatan superoksida intraseluler, gangguan ion metal, dan paparan terhadap oksidan.⁴¹

2.5.2 Jenis-Jenis Superoksida Dismutase

SOD yang terdapat dalam tubuh manusia ditemukan dalam 3 bentuk, yaitu Cu,Zn-SOD sitosolik, Mn-SOD mitokondria, dan ekstraseluler SOD (EC-SOD). Satu jenis enzim SOD dapat berperan lebih dominan dibandingkan yang lainnya dan tidak selalu bekerja bersama-sama. Perbandingan karakteristik pada ketiga jenis SOD dirangkum dalam tabel 3.⁴²

Tabel 3. Ciri-ciri biokimia superoksida dismutase mamalia⁴²

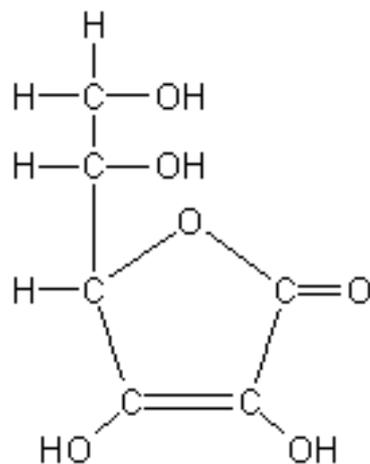
Enzim	CuZn-SOD	Mn-SOD	EC-SOD
Penunjuk gen (manusia/ tikus)	SOD1/Sod1	SOD2/Sod2	SOD3/Sod3
Lokasi kromosom (manusia/tikus)	HAS21/MMU16	HAS6/MMU17	HAS4/MMU5
Kofaktor metal	Cu ²⁺ - katalis aktif Zn ²⁺ - menjaga stabilitas enzim	Mn ²⁺ - katalis aktif	Cu ²⁺ - katalis aktif Zn ²⁺ - menjaga stabilitas enzim
Bentuk aktif	Dimer	Tetramer	Tetramer
Masa molekul (kDa)	88	32	135
Lokasi subseuler	Sitosol, ruang antarmembran mitokondria, nukleus	Matriks mitokondria	Sirkulasi matriks ekstraseluler dan sirkulasi

2.5.3 Regulasi SOD pada *Heat Stress*

SOD merupakan enzim yang dapat terpengaruh oleh keadaan lingkungan. *Heat stress* akut (38°C) pada tikus menunjukkan penurunan SOD yang signifikan.⁴³ Paparan *heat stress* kronik mengakibatkan GSH-Px konstan dan aktivitas SOD meningkat hingga titik tertentu kemudian turun.⁴⁴

2.6 Vitamin C

2.6.1 Definisi Vitamin C



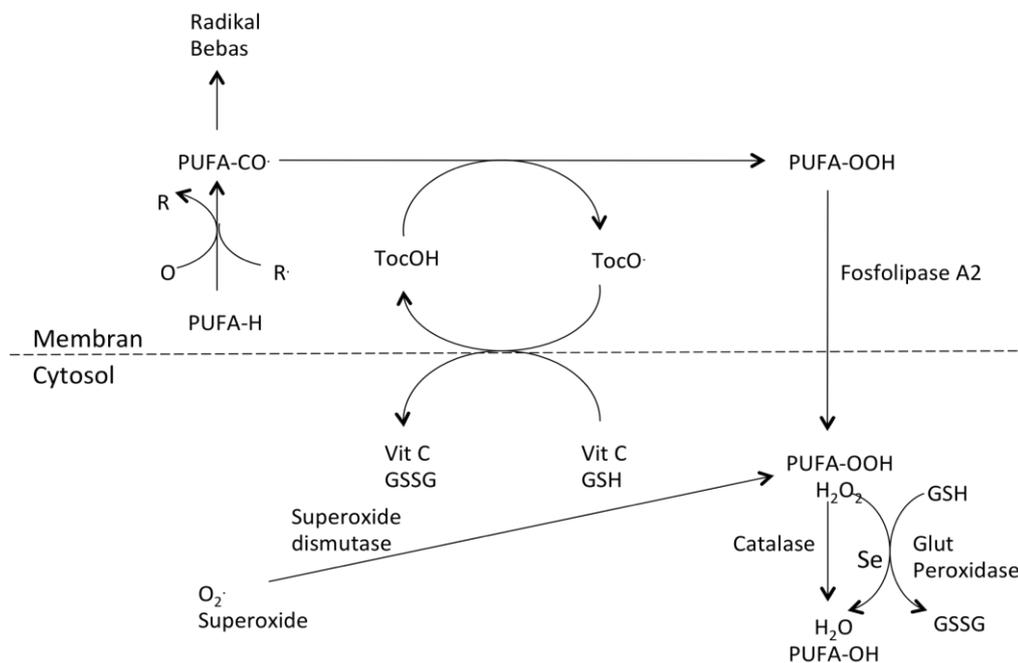
Gambar 5. Struktur vitamin C⁴⁵

Vitamin C merupakan vitamin larut air yang tidak disimpan oleh tubuh. Vitamin C cukup stabil dalam keadaan kering, tetapi dalam keadaan larut, vitamin C mudah rusak karena bersentuhan dengan udara (oksidasi)

terutama apabila terkena panas. Vitamin C tidak stabil dalam larutan alkali, tetapi cukup stabil dalam larutan asam.⁴⁵

2.6.2 Fungsi Vitamin C

Vitamin C berperan sebagai kofaktor reaksi hidroksilasi dan amidasi dengan memindahkan elektron ke enzim yang ion logamnya harus berada dalam keadaan tereduksi dan dalam kondisi tertentu bersifat sebagai antioksidan. Di dalam tubuh, vitamin C terdapat di dalam darah (khususnya leukosit), korteks anak ginjal, kulit, dan tulang. Vitamin C akan diserap di saluran cerna melalui transpor aktif.⁴⁵



Gambar 6. Interaksi antioksidan pada fase lipid³⁶

Vitamin C mampu mereduksi radikal superoksida, hidroksil, asam hipoklorida, dan oksigen reaktif yang berasal dari netrofil dan monosit yang

teraktivasi. Antioksidan vitamin C mampu bereaksi dengan radikal bebas, kemudian mengubahnya menjadi radikal askorbil. Senyawa radikal terakhir ini akan segera berubah menjadi askorbat dan dehidroaskorbat. Asam askorbat dapat bereaksi dengan oksigen teraktivasi, seperti anion superoksida dan radikal hidroksil. Pada konsentrasi rendah, vitamin C bereaksi dengan radikal hidroksil menjadi askorbil yang sedikit reaktif, sementara pada kadar tinggi, asam ini tidak akan bereaksi⁴⁶

Sebagai antioksidan, askorbat akan bereaksi dengan radikal superoksida, hidrogen peroksida, maupun radikal tokoferol membentuk asam monodehidro askorbat dan atau asam dehidroaskorbat reduktase, yang ekuivalen dengan NADPH atau glutathion tereduksi. Dehidroaskorbat selanjutnya dipecah menjadi tartarat dan oksalat.⁴⁷

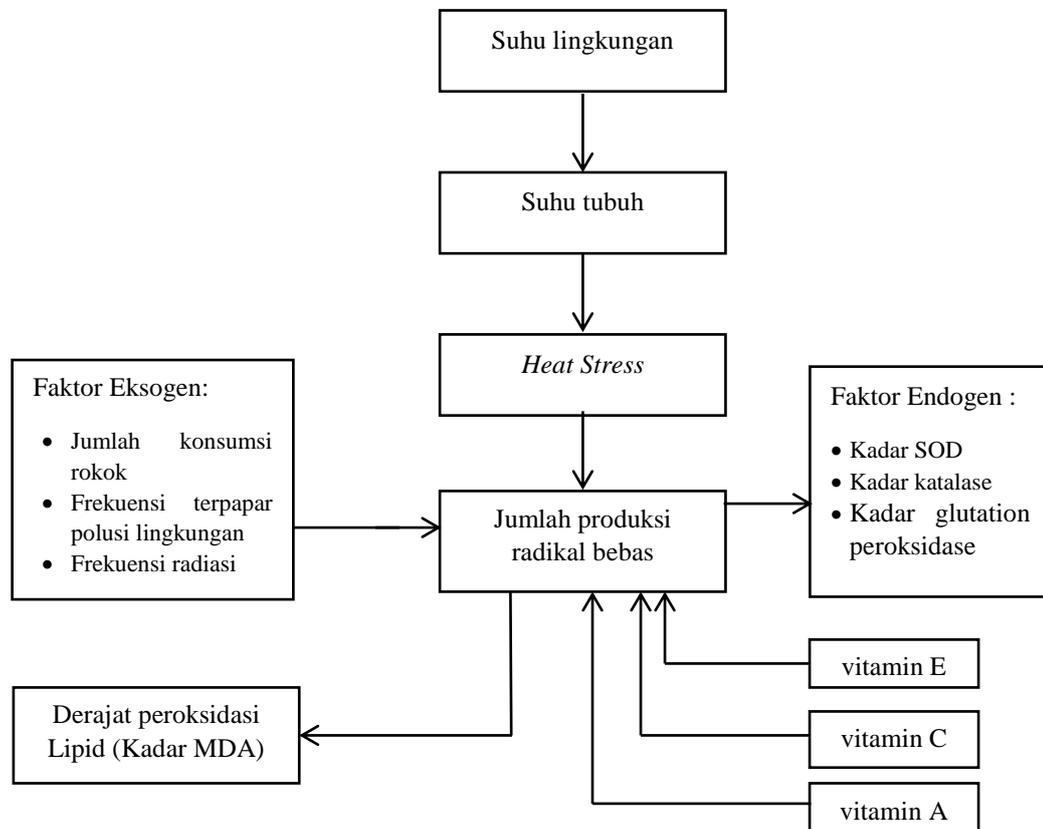
Asam askorbat dapat meregenerasi radikal askorbil dengan bantuan enzim semi dehidroaskorbil reduktase, dan NADPH sebagai sumber energi. Regenerasi vitamin C dari dehidroaskorbat melalui reaksi kimia dengan bantuan GSH atau asam lipoat juga dengan bantuan katalisa reduksi oleh GSH-dependen asam dehidroaskorbat reduktase. Keberadaan aktifitas asam dehidroaskorbat reduktase bisa merangsang redoks asam askorbat potensial, secara tidak langsung berperan pada antioksidan yang lain. Hal tersebut penting dalam memperluas fungsi proteksi antioksidan pada sel-sel yang hidrofobi, dimana asam askorbat dapat mengurangi radikal kromanoksil

semistabil, yang dapat meregenerasi bentuk aktif metabolik dan antioksidan lipid vitamin E.⁴⁸

2.6.3 Farmakokinetik Vitamin C

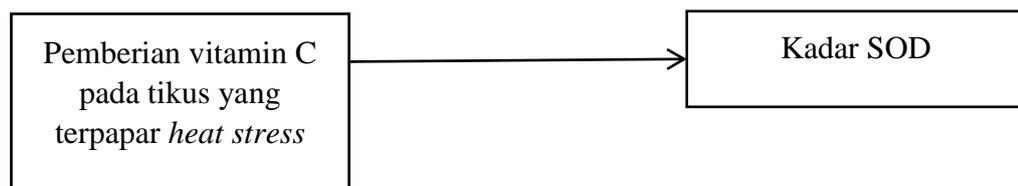
Vitamin C mudah diabsorpsi melalui saluran cerna. Kadar vitamin C dalam leukosit dan trombosit lebih besar daripada plasma dan eritrosit. Distribusinya luas ke seluruh tubuh dengan kadar tertinggi dalam kelenjar dan terendah dalam otot dan lemak. Ekskresi melalui urin dalam bentuk utuh dan bentuk garam sulfatnya terjadi jika kadar dalam darah melewati ambang rangsang ginjal 1,4 mg%. Vitamin C dengan dosis lebih dari 1 g/ hari dapat menyebabkan diare. Hal ini terjadi karena efek iritasi langsung pada mukosa usus yang mengakibatkan peningkatan peristaltik. Dosis tersebut juga meningkatkan bahaya terbentuknya batu ginjal⁴⁵

2.7 Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka konsep

2.9 Hipotesis

1. Pemberian vitamin C dapat meningkatkan kadar SOD plasma tikus yang terpapar *heat stress*.
2. Kadar SOD plasma tikus yang terpapar *heat stress* pada kelompok yang diberi vitamin C lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberi vitamin C.